COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE

AVIS DE LA COMMISSION

10 mars 2004

FORSTEO 20 microgrammes / 80 microlitres, solution pour injection en stylo pré-rempli
B/1

Laboratoires LILLY FRANCE SA

tériparatide

Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. **Principe actif :** tériparatide

1.2. Originalité :

Le tériparatide est le fragment actif 1-34 de l'hormone parathyroïdienne endogène synthétisé par génie génétique, qui agit par un mécanisme ostéoformateur.

1.3. Indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

1.4. Posologie

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.
Les patientes doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection
Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo
La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois
Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants
D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patientes après l'interruption du traitement par FORSTEO
(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003 :

H : Hormones systémiques
05 : Médicaments de l'équilibre calcique
A : Hormones parathyroïdiennes
A : Hormones parathyroïdiennes
02 : Tériratide

2.2. **Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :** le tériparatide est la première hormone parathyroïdienne indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée.

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique :** les bisphosphonates et les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM) ; le calcium et la vitamine D (le plus souvent en tant que traitement adjuvant)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été déposées :

3.1. Etude GHAC (NEJM 2001 ; 344 (19) : 1434-1441)

Objectif : démontrer l'efficacité anti-fracturaire et la tolérance du tériparatide 20 µg/jour (n=541) par rapport au placebo (n=544), chez les femmes souffrant d'une ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale.

Méthodologie
- essai randomisé, multicentrique, en double aveugle
- critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec au moins une fracture vertébrale. Les femmes avec une seule fracture devaient avoir un DMO < -1T au niveau lombaire ou fémoral.
- critères de non-inclusion : maladies affectant le métabolisme phospho-calcique, antécédent de lithiase urinaire, insuffisance hépatique ou rénale ou traitement altérant le métabolisme osseux administré peu avant la période d'inclusion
- caractéristiques des patientes à l'inclusion : DMO lombaire à l'inclusion de 820 mg/cm³ ; âge moyen de 69 ans ; nombre moyen de fractures vertébrales par patiente de 2,3
- critère de jugement principal : nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales radiologiques.
- critères de jugement secondaires : nombre de patientes avec nouvelles fractures extravertébrales, variation de la DMO, marqueurs biochimiques du remodelage osseux.
- le traitement a été administré par une auto-injection sous-cutanée par jour. Toutes les patientes ont reçu un supplément en calcium (1 000 mg/j) et en vitamine D (400 à 1 200 UI/j).
- durée de l'étude : 18 mois (durée initialement prévue : 3 ans)

Résultats :

Les principales caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient : une DMO lombaire de 820 mg/cm² ; un âge moyen de 69 ans avec 22% de patientes de plus de 75 ans ; un nombre moyen de fractures vertébrales par patiente de 2,3

Les radiographies vertébrales à la fin de l'étude ont été disponibles pour 81% des femmes incluses. L'analyse des fractures vertébrales a donc porté sur 448 patients du groupe placebo et 444 patientes du groupe tériparatide 20 µg/jour.

	placebo (n=448)	tériparatide (n=444)	
Patientes avec nouvelles fractures vertébrales	64 (14,3%)	22 (5,0%)	S
DMO lombaire après traitement (mg/cm³)	829	900	
Variation de la DMO lombaire	+1,1%	+9,7%	S

	placebo (n=544)	tériparatide (n=541)	
Patientes avec nouvelles fractures non-vertébrales	53 (9,7%)	34 (6,3%)	S
dont fractures de hanche	4	2	NS

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée à 18 mois avec une injection sous-cutanée quotidienne de tériparatide 20 µg, par rapport au placebo.
La réduction du risque relatif était de 65% [0,45 – 0,78] ; la réduction du risque absolu de 9,3% ; le nombre de sujets à traiter de 11 [8,9 – 13,5]

Une analyse en sous-groupe post hoc chez les femmes avec au moins 2 fractures vertébrales à l'inclusion, effectuée par le laboratoire, retrouve les résultats suivants :

	placebo (n=266)	tériparatide (n=257)	
Toutes nouvelles fractures vertébrales	53 (19,9%)	17 (6,6%)	S

Soit une réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales de 67% [0,62- 0,71], une réduction du risque absolu de 13,3% et un nombre de sujets à traiter de 8 [6 – 10]

3.2. Etude de suivi GHBJ

Objectif : suivre l'efficacité anti-fracturaire vertébrale de tériparatide, 18 mois après l'arrêt de l'essai GHAC et donc du traitement par tériparatide.
Méthodologie
- environ 77% des patientes initialement recrutées pour l'essai GHAC ont accepté de participer à cet essai de suivi. Leurs caractéristiques étaient comparables à celles observées dans l'essai GHAC et entre les deux groupes
- durant la période de suivi, 42% des femmes du précédent groupe placebo ont reçu un bisphosphonate, comparé à 36% du précédent groupe tériparatide.
- l'analyse a porté sur 353 patientes du groupe placebo et sur 373 patientes du groupe tériparatide
- critère de jugement : réduction du risque relatif de fractures vertébrales et non vertébrales entre les deux groupes

Résultats :
Pour toutes les femmes
- réduction de 47% du risque relatif de fracture vertébrale sur la période totale d'observation de 36 mois (18 mois de traitement + 18 mois de suivi) Réduction du risque absolu = 12,9%, soit un NNT de 8
- réduction de 41% du risque relatif de fracture vertébrale sur les 18 mois de suivi. Réduction du risque absolu = 7,7%, soit un NNT de 13

Pour les femmes du sous-groupe présentant au moins deux fractures vertébrales :
- - réduction de 56% du risque relatif de fracture sur la période totale d'observation de 36 mois (18 mois de traitement + 18 mois de suivi) Réduction du risque absolu = 18,7%

3.3. Etude FACT :

Objectif : comparer les effets osseux du tériparatide 20 µg/jour par rapport à l'alendronate 10 mg/jour
Méthodologie
- étude randomisée, en double aveugle, sur une durée de 18 mois
- critères d'inclusion : femmes entre 45 et 85 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, avec une DMO lombaire ou fémorale comprise entre - 4 et - 2,5 T score.
- un suplément en calcium et vitamine D a été fourni tout au long des 18 mois de suivi.
- critères du jugement : DMO au niveau lombaire et fémoral ; les marqueurs biochimiques de formation et de résorption osseuse

Résultats : à l'inclusion, la DMO lombaire était de - 2,9 T score dans les deux groupes. Après 18 mois, l'augmentation de la DMO lombaire a été de 10,3% dans le groupe tériparatide et de 5,5% dans le groupe alendronate. L'augmentation de la DMO volumétrique par QCT a été de 19% dans le groupe tériparatide et de 3,8% dans le groupe alendronate

3.4. Conclusion des études :

Par rapport au placebo, FORSTEO administré pendant 18 mois a réduit le nombre de nouvelles fractures vertébrales, notamment chez les femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été effectuée, et en admettant que les populations incluses dans les essais alendronate, risédronate et tériparatide soient comparables, la quantité d'effet du tériparatide semble légèrement supérieure à celle qui a été en général observée en termes de réduction du nombre de fractures avec les bisphosphonates.

Il est à noter que :
- la seule étude versus comparateur actif n'a reposé que sur un critère intermédiaire (DMO)
- il n'a pas été observé d'effet du tériparatide sur les nouvelles fractures de l'extrémité supérieure du fémur
- une injection quotidienne de FORSTEO représente une commodité d'emploi moindre que celle des médicaments de comparaison dont certains sont en prise hebdomadaire.

Une diminution du risque relatif de fracture vertébrale a été observé 18 mois après l'arrêt du tériparatide, notamment chez les patientes avec au moins deux fractures vertébrales avant le début du traitement.

TOLERANCE

Dans les essais (principalement étude GHAC), il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 82,8% des patientes sous FORSTEO et chez 84,5% des patientes sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées, douleurs dans les membres (fréquence ≥ 10%), céphalées et sensations vertigineuses.

De plus, 2,8% des patients sous FORSTEO avaient une uricémie au-dessus de la normale contre 0,7% des patients sous placebo. Cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire.

La survenue de maladie cancéreuse a fait l'objet surveillance attentive du fait de la découverte de cas d'ostéosarcomes chez le rat au cours de l'étude de carcinogénèse : aucun ostéosarcome n'a été découvert.

Une élévation de la calcémie a été observée 3 et 6 mois après le début du traitement chez la majorité des patientes traitées par tériparatide. Au-delà, l'élévation de la calcémie a été comparable entre les groupes tériparatide et placebo.

Des anticorps anti-tériparatide ont été détectés chez 2,8% des femmes recevant du tériparatide, généralement après 12 mois de traitement ; la présence de ces anticorps n'a pas été associée à une moindre efficacité du tériparatide et leur taux a diminué après l'arrêt du traitement.

L'analyse de la tolérance issue de 12 mois de commercialisation du tériparatide aux Etats-Unis n'a pas montré de nouveau risque ni d'événement indésirable non décrit dans le RCP
Des réactions au point d'injection ont été rapportées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap, et/ou une dégradation de la qualité de vie et des complications parfois graves.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif
Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention
Il existe des alternatives médicamenteuses
Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important
Le service médical rendu par FORSTEO est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à –2,5 T score, le tériparatide (FORSTEO) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux bisphosphonates.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le tériparatide peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à –2,5 T score, dans le respect des contre-indications.

Son usage devra être accompagné d'un programme d'éducation de la patiente.

Le tériparatide doit être administré une fois par jour, par injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois

Selon les données disponibles, l'association teriparatide / bisphosphonate diminue l'efficacité du tériparatide et doit être évitée.

Le traitement par FORSTEO pourrait donc précéder ou suivre un traitement par bisphosphonates ou par modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM). Lorsque FORSTEO est instauré en deuxième intention après bisphosphonates, une fenêtre thérapeutique de durée inconnue (entre 6 et 12 mois selon l'avis d'experts) devrait être observée, en raison de l'effet rémanent des bisphosphonates. Cette fenêtre devrait être moins longue en cas de traitement préalable par les SERM.

4.4. Population cible

La population cible de FORSTEO est représentée par les femmes souffrant d'une ostéoporose post-ménopausique avec au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à – 2,5 T score, et qui acceptent le mode d'administration de FORSTEO

D'après l'étude EVOS, 3,8% des femmes 50 à 79 ans ont une ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales. D'après l'étude EPIDOS, 9,5% des femmes de 75 ans et plus ont une ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales. Nous pouvons donc estimer la population féminine française avec au moins 2 fractures vertébrales dues à une ostéoporose post-ménopausique à environ 450 000 patientes.

Seules 35% des patientes avec fractures vertébrales seraient cliniquement diagnostiquées, soit environ 160 000 femmes. Chez les patientes avec au moins 2 fractures, ce pourcentage pourrait être plus important.

Sur ces bases, la population cible de FORSTEO peut être estimée à environ 160 000 patientes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence subordonne ses recommandations à la mise en place, avant la fin de l'année 2004, d'une étude de suivi. Cette étude devrait permettre de décrire:

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement,
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt,
- la survenue d'effets indésirables..

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescriptions

4.5.2 Taux de remboursement : 65%